

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/050272

International filing date: 21 January 2005 (21.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

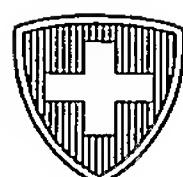
Document details: Country/Office: CH
Number: 94/04
Filing date: 23 January 2004 (23.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 February 2005 (08.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

27 JAN 2005

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 3. NOV. 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti


Heinz Jenni



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 00094/04 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

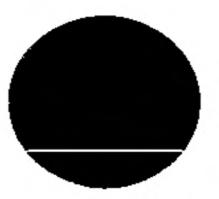
Titel:
Organische Verbindungen.

Patentbewerber:
Speedel Experimenta AG
Gewerbestrasse 14
4123 Allschwil

Vertreter:
Solvias AG
Patente, WKL-402.3.04
Klybeckstrasse 191
4002 Basel

Anmeldedatum: 23.01.2004

Voraussichtliche Klassen: A61K, C07D

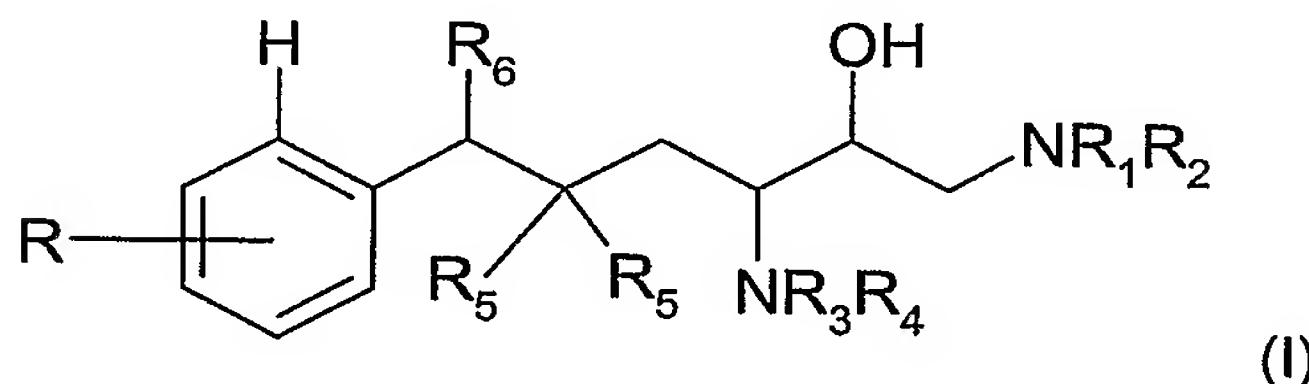


Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Eemplaire immutabile
Organische Verbindungen



Die Erfindung betrifft neue Aminoalkohole, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere als Reninhemmer.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R_1 a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet;

R_2 a) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R_1 und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine $-SO-$ oder $-SO_2-$ Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine $-SO-$ oder $-SO_2-$ Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl,

C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl bedeutet;

R₅, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder zusammen mit dem

Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylidenrest darstellen;

R₆ Wasserstoff oder Hydroxy ist;

R, unabhängig voneinander, 1-4 Reste ausgewählt aus:

Wasserstoff, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl, Polyhalogen-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy, C₁-C₈-Alkanoyloxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-alkyl, Thiazolylthio-C₁-C₄-alkyl, Thiazolinylthio-C₁-C₄-alkyl, Imidazolylthio-C₁-C₄-alkyl, gegebenenfalls N-oxidiertes Pyridylthio-C₁-C₄-alkyl, Pyrimidinylthio-C₁-C₄-alkyl, gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkansulfonylamino-C₁-C₄-alkyl, Trifluor-C₁-C₈-alkansulfonylamino-C₁-C₄-alkyl, Pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, Piperidino-C₁-C₄-alkyl, Piperazino-C₁-C₄-alkyl, N'-C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, N'-C₂-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, Morpholino-C₁-C₄-alkyl, Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, S-Oxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Carbamoyl-C₁-C₈-alkyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, Hydroxy-C₂-C₈-alkoxy, Halogen-C₂-C₈-(hydroxy)alkoxy, C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-(hydroxy)alkoxy, Amino-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-alkyl, N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkyl, N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkyl, Piperazino-C₁-C₄-alkyl, N'-C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, N'-C₂-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, Morpholino-C₁-C₄-alkyl, Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, S-Oxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, Amino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, die Alkanoylgruppe in höherer als der α -Stellung tragendes C₁-C₈-Alkanoyl-C₂-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy, 3- bis 8-



gliedriges Cycloalkoxy, C₂-C₈-Alkenyloxy, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₈-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkenyloxy, C₂-C₈-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-(hydroxy)alkoxy, unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₄-alkoxy, Polyhalogen-C₁-C₄-alkoxy, gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkoxy, Thiazolyl-C₁-C₄-alkoxy, gegebenenfalls N-oxidiertes Morpholino-C₁-C₄-alkoxy, Thiazolylthio-C₁-C₄-alkoxy, Thiazolinylthio-C₁-C₄-alkoxy, Imidazolylthio-C₁-C₄-alkoxy, gegebenenfalls N-oxidiertes Pyridylthio-C₁-C₄-alkoxy, Pyrimidinylthio-C₁-C₄-alkoxy, Amino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-alkoxy N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkansulfonyl-amino-C₁-C₄-alkoxy, Trifluor-C₁-C₈-alkansulfonyl-C₁-C₄-alkoxy, Pyrrolidino-C₁-C₄-alkoxy, Piperidino-C₁-C₄-alkoxy, Cyano-C₁-C₄-alkoxy, Carboxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, Carbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, N-C₁-C₈-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy oder N-Mono- oder N, N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Carbamoyl-C₁-C₈-alkyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, Carbamoyl-C₁-C₈-alkoxy, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino bedeutet,

und ihre Salze, vorzugsweise ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Aryl und Aryl in Aryl-C₀-C₄-alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy und Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy enthält allgemein 1-14, vorzugsweise 6-10 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Phenyl, Indenyl, z.B. 2-oder 4-Indenyl, oder Naphthyl, z.B. 1- oder 2-Naphthyl. Bevorzugt ist Aryl mit 6 -10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl. Die genannten Reste können unsubstituiert oder beispielsweise durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl ein oder mehrfach, z.B. ein- oder zweifach, substituiert sein, wobei der Substituent in irgendeiner Stellung, z.B. in o-, m- oder p-Stellung des Phenylrestes oder in 3- oder 4-Stellung des 1- oder 2-Naphthylrestes stehen kann und auch mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten vorhanden sein können.

Aryl-C₀-C₄-alkyl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Benzyl.

Heteroaryl und Heteroaryl in Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy und Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy mit 5 bis 7 Ringatomen im Heteroarylring, das ein Ringstickstoffatom enthält und ein weiteres Ringheteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann, bedeutet beispielsweise unsubstituiertes oder durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiertes Pyridinyl oder Imidazolyl.

Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl ist beispielsweise Pyridinyl, Methylenpyridinyl oder Imidazolyl.

Über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocycl mit 4 bis 8 Ringatome weist insbesondere 5 bis 7 Ringatome auf und kann 1 oder 2 ankondensierte Phenyl- oder Cycloalkylreste aufweisen oder auch als Spiroverbindung vorliegen. Zu nennen sind beispielsweise Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl, 1-Azepan-1-yl, 2,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-yl, Octahydro-isoindol-2-yl, 4-Aza-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, 3,7-Diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl, 3-Aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 3-Aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl und Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl.

Die Bindung der Heterocyclreste kann im Fall von Stickstoffheterocyclen sowohl über den Stickstoff als auch über einen Ringkohlenstoff erfolgen.

Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor und Chlor.

Polyhalogen-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Di-, Tri- oder Tetrahalogen-C₁-C₄-alkyl, wie Trifluormethyl.

3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy ist vorzugsweise 3-, 5- oder 6-gliedriges Cycloalkoxy wie Cyclopropyloxy Cyclopentyloxy Cyclohexyloxy.

3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl ist vorzugsweise 3-, 5- oder 6-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl.

Amino-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise 2-Aminoethoxy oder 5-Aminopentyloxy ferner 3-Aminopropyloxy oder 4-Aminobutyloxy

Amino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl oder 4-Aminobutyl.

Carbamoyl-C₁-C₈-alkyl ist beispielsweise Carbamoylmethyl, 2-Carbamoyleethyl, 3-Carbamoylpropyl, 2-(3-Carbamoyl)propyl, 2-Carbamoylpropyl, 3-(1-Carbamoyl)propyl, 2-(2-



Carbamoyl)propyl, 2-Carbamoyl-2-methylpropyl, 4-Carbamoylbutyl, 1-Carbamoylbutyl, 1-(1-Carbamoyl-2-methyl)butyl, 3-(4-Carbamoyl-2-methyl)butyl.

Carboxy-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Carboxymethoxy, 2-Carboxyethoxy, 2- oder 3-Carboxypropyloxy oder 4-Carboxybutyloxy, insbesondere Carboxymethoxy.

Carboxy-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 2- oder 3-Carboxypropyl, 2-Carboxy-2-methyl-propyl, 2-Carboxy-2-ethyl-butyl oder 4-Carboxybutyl, insbesondere Carboxymethyl.

Cyano-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Cyanomethoxy, 2-Cyanoethoxy 2- oder 3-Cyanopropyloxy oder 4-Cyanobutyloxy insbesondere Cyanomethoxy

Cyano-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 2- oder 3-Cyanopropyl, 2-Cyano-2-methyl-propyl, 2-Cyano-2-ethyl-butyl oder 4-Cyanobutyl, insbesondere Cyanomethyl.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino ist beispielsweise Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-propylamino oder N-Butyl-N-methyl-amino.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy ist 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropyloxy, 4-Dimethylaminobutyloxy, 2-Diethylaminoethoxy, 2-(N-Methyl-N-ethyl-amino)ethoxy oder 2-(N-Butyl-N-methyl-amino)ethoxy.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 4-Dimethylaminobutyl, 2-Diethylaminoethyl, 2-(N-Methyl-N-ethyl-amino)ethyl oder 2-(N-Butyl-N-methyl-amino)ethyl.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methyl- oder Dimethylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie N-Methyl-, N-Butyl- oder N,N-Dimethylcarbamoylmethoxy, 2-(N-Methylcarbamoyl)ethoxy, 2-(N-Butylcarbamoyl)ethoxy, 2-(N,N-Dimethylcarbamoyl)ethoxy, 3-(N-Methylcarbamoyl)propyloxy, 3-(N-Butylcarbamoyl)propyloxy, 3-(N,N-Dimethyl-carbamoyl)propyloxy oder 4-(N-Methylcarbamoyl)butyloxy, 4-(N-Butylcarbamoyl)butyloxy oder 4-(N,N-Dimethylcarbamoyl)butyloxy, insbesondere N-Methyl-, N-Butyl- oder N,N-Dimethylcarbamoylmethoxy.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 2-Dimethylcarbamoylethyl, 3-Dimethylcarbamoylpropyl, 2-Dimethylcarbamoylpropyl, 2-(Dimethylcarbamoyl)-2-methylpropyl oder 2-(1-Dimethylcarbamoyl)-3-methyl-butyl.

Gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Pyridyl- oder N-Oxidopyridylmethoxy, 2-Pyridylethoxy 2- oder 3-Pyridylpropyloxy oder 4-Pyridylbutyloxy, insbesondere 3- oder 4-Pyridylmethoxy

Gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Pyridyl- oder N-Oxidopyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, 2- oder 3-Pyridylpropyl oder 4-Pyridylbutyl, insbesondere 3- oder 4-Pyridylmethyl.

Halogen-C₂-C₈-(hydroxy)alkoxy ist beispielsweise Halogen-C₂-C₄-(hydroxy)alkoxy, wie 3-Halogen-, wie 3-Chlor-2-hydroxypropyloxy.

Hydroxy-C₂-C₈-alkoxy ist beispielsweise Hydroxy-C₂-C₄-alkoxy wie 2-Hydroxybutyloxy, 3-Hydroxypropyloxy oder 4-Hydroxybutyloxy.

Hydroxy-C₂-C₈-alkyl ist beispielsweise Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, wie 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 4-Hydroxybutyl.

Morpholino-C₁-C₄-alkoxy kann N-oxidiert sein und ist beispielsweise 1-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropyloxy oder 1-(Morpholino-2-methyl)propyloxy

Morpholino-C₁-C₄-alkyl kann N-oxidiert sein und ist beispielsweise Morphinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl oder 1- oder 2-(4-Morpholino)butyl.

C₁-C₈-Alkanoyl ist insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Acetaminoethyl.

C₁-C₈-Alkanoyl-C₂-C₄-alkoxy (Oxo-C₂-C₈-alkoxy) trägt die C₁-C₈-Alkanoylgruppe in höherer als der .alpha.-Stellung und ist beispielsweise 4-Acetylbutoxy.

C₁-C₈-Alkanoyloxy-C₁-C₄-alkyl trägt die C₁-C₈-Alkanoyloxygruppe in höherer als der .alpha.-Stellung und ist beispielsweise 4-Acetoxybutyl.

C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-(hydroxy)alkoxy ist beispielsweise 3-Methansulfonyl-2-hydroxypropyloxy.

C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methansulfonylmethoxy oder 3-Methansulfonyl-2-hydroxy-propyloxy.

C₁-C₈-Alkansulfonylamino-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Ethansulfonylaminomethoxy, 2-Ethansulfonylaminethoxy, 3-Ethansulfonylaminopropyloxy oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonylamino)propyloxy

C₁-C₄-Alkansulfonylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Ethansulfonylaminomethyl, 2-Ethansulfonylaminoe-thyl, 3-Ethansulfonylaminopropyl oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonylamino)propyl.

C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Ethansulfonylmethyl, 2-Ethansulfonylethyl, 3-Ethansulfonylpropyl oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonyl)propyl.

C₂-C₈-Alkenyloxy ist beispielsweise Allyloxy.

C₂-C₈-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Allyloxymethoxy.

C₂-C₈-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Allyloxymethyl.



C_1 - C_8 -Alkoxy ist beispielsweise C_1 - C_5 -Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy oder Pentyloxy, kann aber auch eine Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl ist vorzugsweise C_2 - C_5 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl, Sekundärbutyloxycarbonyl oder Tertiärbutyloxycarbonyl.

C_1 - C_8 -Alkoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy ist vorzugsweise C_2 - C_5 -Alkoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy wie Methoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, Ethoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, Propyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, Isopropyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, Butyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, Isobutyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, Sekundärbutyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy oder Tertiärbutyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy worin C_2 - C_8 -Alkoxy beispielsweise Ethoxy, Propyloxy, Butyloxy, Pentyloxy oder Hexyloxy bedeutet.

C_1 - C_8 -Alkoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl ist vorzugsweise C_2 - C_5 -Alkoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, wie Methoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, Ethoxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, Propyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, Isopropyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, Butyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, Isobutyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, Sekundärbutyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl oder Tertiärbutyloxycarbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, worin C_2 - C_8 -Alkyl beispielsweise Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl bedeutet.

C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_4 -alkoxy ist beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethoxy, 2-Methoxycarbonyl- oder 2-Ethoxycarbonylethoxy, 2- oder 3-Methoxycarbonyl- oder 2- oder 3-Ethoxycarbonylpropyloxy oder 4-Methoxycarbonyl- oder 4-Ethoxycarbonylbutyloxy, insbesondere Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethoxy oder 3-Methoxycarbonyl- oder 3-Ethoxycarbonylpropyloxy.

C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyl- oder 2-Ethoxycarbonylethyl, 3-Methoxycarbonyl- oder 3-Ethoxycarbonylpropyl oder 4-Ethoxycarbonylbutyl.

C_1 - C_4 -Alkoxy- C_2 - C_4 -alkenyl ist beispielsweise 4-Methoxybut-2-enyl.

C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_8 -alkoxy ist beispielsweise 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy oder 4-Methoxybutyloxy, insbesondere 3-Methoxypropyloxy oder 4-Methoxybutyloxy.

C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxymethyl, 2-(2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy)ethyl, 3-(3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy)propyl oder 4-(2-Methoxybutyloxy)butyl, insbesondere 2-(3-Methoxypropyloxy)ethyl oder 2-(4-Methoxybutyloxy)ethyl.

C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Ethoxymethyl, Propyloxymethyl, Butyloxymethyl, 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethyl, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyl oder 4-Methoxybutyl, insbesondere 3-Methoxypropyl oder 4-Methoxybutyl.

C_1 - C_8 -Alkyl kann geradkettig oder verzweigt und/oder überbrückt sein und ist beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl, oder eine Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe.

C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_4 -alkoxy ist beispielsweise Propylaminomethoxy, 2-Methylamino-, 2-Ethylamino-, 2-Propylamino- oder 2-Butylaminoethoxy, 3-Ethylamino- oder 3-Propylaminopropyloxy oder 4-Methylaminobutoxy.

C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Propylaminomethyl, 2-Methylamino-, 2-Ethylamino-, 2-Propylamino- oder 2-Butylaminoethyl, 3-Ethylamino- oder 3-Propylaminopropyl oder 4-Methylaminobutyl.

N - C_1 - C_8 -Alkylcarbamoyl- C_1 - C_4 -alkoxy ist beispielsweise Methyl- oder Dimethylcarbamoyl- C_1 - C_4 -alkoxy, z.B. Methylcarbamoylmethoxy, 2-Methylcarbamoylethoxy oder 3-Methylcarbamoylpropyloxy.

C_1 - C_4 -Alkylendioxy ist beispielsweise Methylendioxy oder Ethylenedioxy, kann aber auch 1,3- oder 1,2-Propylendioxy sein.

C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -(hydroxy)alkoxy ist beispielsweise 2-Hydroxy-3-methylthiopropyloxy.

C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkoxy ist beispielsweise Methylthio- C_1 - C_4 -alkoxy, z.B. Methylthiomethoxy, 2-Methylthioethoxy oder 3-Methylthiopropyloxy.

C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Methylthio- C_1 - C_4 -alkyl, z.B. Methylthiomethyl, 2-Methylthioethyl oder 3-Methylthiopropyl.

N' - C_2 - C_8 -Alkanoylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise 4-Acetylpirazinomethyl.

N' - C_1 - C_4 -Alkylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl ist 4-Methylpirazinomethyl.

Piperazino- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Pirazinomethyl, 2-Piperazinoethyl oder 3-Piperazinopropyl.

Piperidino- C_1 - C_4 -alkoxy ist beispielsweise Piperidinomethoxy, 2-Piperidinoethoxy oder 3-Piperidinopropyloxy

Piperidino- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl oder 3-Piperidinopropyl.

Pyrrolidino- C_2 - C_4 -alkoxy ist beispielsweise 2-Pyrrolidinoethoxy oder 3-Pyrrolidinopropyloxy.

Pyrrolidino- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Pyrrolidino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Pyrrolidinomethyl, 2-Pyrrolidinoethyl oder 3-Pyrrolidinopropyl.



S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise S,S-Dioxothiomorpholinomethyl oder 2-(S,S-Dioxo)thiomorpholinoethyl.

S-Oxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise S-Oxothiomorpholinomethyl oder 2-(S-Oxo)thiomorpholinoethyl.

Thiazolyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Thiazolylmethoxy, 2-Thiazolylethoxy oder 3-Thiazolylpropyloxy.

Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl oder S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie -methyl oder -ethyl, oder S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie -methyl oder -ethyl.

Abhängig vom Vorhandensein asymmetrischer Kohlenstoffatome können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von Isomerengemischen, speziell als Racemate, oder in Form reiner Isomere, speziell von optischen Antipoden vorliegen.

Salze von Verbindungen mit salzbildenden Gruppen sind insbesondere Säureadditionssalze, Salze mit Basen oder bei Vorliegen mehrerer salzbildender Gruppen gegebenenfalls auch Mischsalze oder innere Salze.

Salze sind in erster Linie die pharmazeutisch verwendbaren oder nicht-toxischen Salze von Verbindungen der Formel I.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe, z.B. einer Carboxy- oder Sulfogruppe, gebildet und sind beispielsweise deren Salze mit geeigneten Basen, wie nichttoxische, von Metallen der Gruppe Ia, Ib, Ila und Ilb des Periodensystems der Elemente abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Magnesium- oder Caiciumsalze, ferner Zinksalze oder Ammoniumsalze, auch solche Salze, welche mit organischen Aminen, wie gegebenenfalls durch Hydroxy substituierten Mono-, Di- oder Trialkylaminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, oder mit quaternären Ammoniumbasen gebildet werden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Diethyl- oder Triethylamin, Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Ethanol-, Diethanol- oder Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin oder R₂-Hydroxytertiär-butylamin, N,N-Diniederalkyl-N-(hydroxyniederalkyl)-amin, wie N,N-Di-N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)-amin, oder N-Methyl-D-glucamin, oder quaternären Ammoniumhydroxiden, wie Tetrabutylammoniumhydroxid. Die Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe, z.B. einer Aminogruppe, können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit geeigneten anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure unter

Ersatz eines oder beider Protonen, Phosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, z.B. Orthophosphorsäure oder Metaphosphorsäure, oder Pyrophosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, oder mit organischen Carbon-, Sulfon-, Sulfo- oder Phosphonsäuren oder N-substituierter Sulfaminsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Glucarsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoësäure, 2-Acetoxybenzoësäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, ferner Aminosäuren, wie z.B. den weiter vorn genannten α -Aminosäuren, sowie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, 2- oder 3-Phosphoglycerat, Glucose-6-Phosphat, N-Cyclohexylsulfaminsäure (unter Bildung der Cyclamate) oder mit anderen sauren organischen Verbindungen, wie Ascorbinsäure. Verbindungen der Formel I mit sauren und basischen Gruppen können auch innere Salze bilden.

Zur Isolierung und Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Reninhemmern wird unter anderem experimentell mittels *in vitro*-Tests nachgewiesen, wobei die Verminderung der Bildung von Angiotensin I in verschiedenen Systemen (Humanplasma, gereinigtes humanes Renin zusammen mit synthetischem oder



natürlichem Reninsubstrat) gemessen wird. Unter anderem wird der folgende in vitro-Test gemäss Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 verwendet. Mit diesem Test wird die Bildung von Angiotensin I in Humanplasma gemessen. Die Menge an gebildetem Angiotensin I wird in einem anschliessenden Radioimmuno-Assay bestimmt. Welche Wirkung Inhibitoren auf die Bildung von Angiotensin I haben, wird in diesem System durch den Zusatz verschiedener Konzentrationen dieser Substanzen getestet. Als IC_{50} wird diejenige Konzentration des jeweiligen Hemmstoffes bezeichnet, die die Bildung von Angiotensin I um 50% reduziert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in den in vitro-Systemen Hemmwirkungen bei minimalen Konzentrationen von etwa 10^{-6} bis etwa 10^{-10} Mol/l.

An salzverarmten Tieren bewirken Reninhemmer einen Blutdruckabfall. Das menschliche Renin unterscheidet sich von Renin anderer Spezies. Zur Prüfung von Hemmstoffen des humanen Renins werden Primaten (Marmosets, Callithrixjacchus) verwendet, weil humanes Renin und Primaten-Renin im enzymatisch aktiven Bereich weitgehend homolog sind. Unter anderem wird der folgende in vivo-Test eingesetzt: Die Testverbindungen werden an normotensiven Marmosets beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von etwa 350 g, die bei Bewußtsein, freibeweglich und in ihren Normalkäfigen sind, geprüft. Blutdruck und Herzfrequenz werden mit einem Katheter in der Aorta descendens gemessen und radiometrisch erfaßt. Die endogene Freisetzung von Renin wird durch die Kombination einer 1-wöchigen salzarmen Diät mit einer einmaligen intra-muskulären Injektion von Furosemid (5-(Aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoësäure) (5 mg/kg) angeregt. 16 Stunden nach der Injektion von Furosemid werden die Testsubstanzen entweder direkt in die Oberschenkelarterie mittels einer Injektionskanüle oder als Suspension oder Lösung über eine Schlund-sonde in den Magen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in dem beschriebenen in vivo-Test bei Dosen von etwa 0.003 bis etwa 0.3 mg/kg i.v. und bei Dosen von etwa 0.3 bis etwa 30 mg/kg p.o. blutdrucksenkend wirksam.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindungen können zur Behandlung von Bluthochdruck (Hypertension), Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure), Herzerweiterung (Cardiac Hypertrophy), Herzfibrose (Cardiac Fibrosis), infarktbedingter Herzmuskelschwäche (Cardiomyopathy postinfarction), Komplikationen infolge Diabetes, wie Nephropathie, Vaskulopathie und Neuropathie, Erkrankungen der Herzkrankgefäß, Restenosis nach Angioplastie, erhöhten Augeninnendruck, Glaukom, abnormalem Gefäßwachstum, Hyperaldosteroismus, Angstzuständen und kognitiven Störungen Verwendung finden.

Die im folgenden genannten Verbindungsgruppen sind nicht als geschlossen zu betrachten, sondern es können in sinnvoller Weise, z.B. zur Ersetzung allgemeiner durch speziellere Definitionen, Teile dieser Verbindungsgruppen untereinander oder durch die oben gegebenen Definitionen ausgetauscht oder weggelassen werden.

Die Erfindung betrifft bevorzugt Verbindungen der Formel I,

R_1 a) Wasserstoff bedeutet; oder

 b) C_1 - C_8 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl bedeutet;

R_2 a) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, Aryl- C_0 - C_4 -alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

 b) gemeinsam mit R_1 und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Hydroxy, Oxo, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkylcarbonylamino oder Aryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy substituiert sein können;

R_3 Wasserstoff bedeutet;

R_4 Wasserstoff bedeutet;

R_5 , unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_8 -Alkyl darstellen;

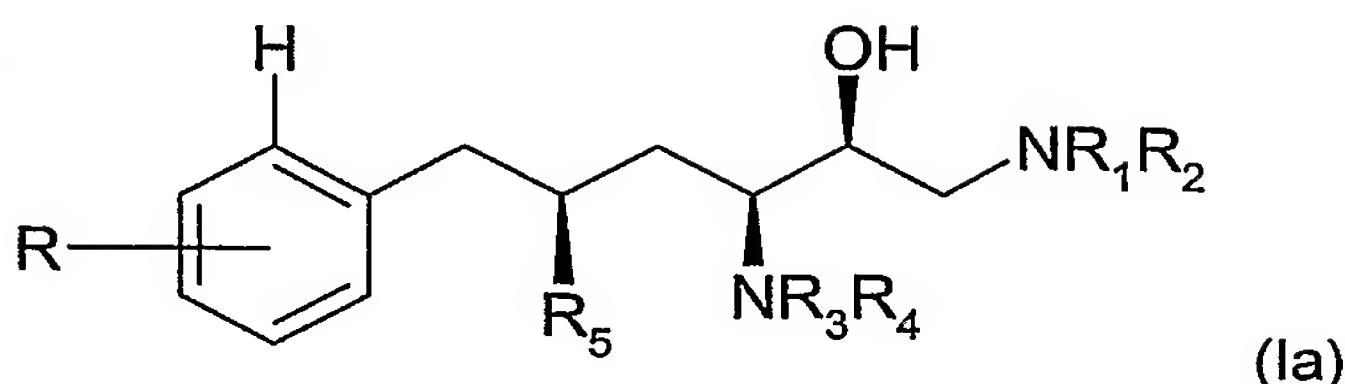
R_6 Wasserstoff ist;

R , unabhängig voneinander, 1-4 Reste ausgewählt aus:

Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy, bedeutet,

und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Besonders bevorzugt sind jeweils diejenigen Verbindungen der Formel I, worin mindestens ein, beispielsweise ein, zwei, oder vorzugsweise alle drei asymmetrischen C-Atome der Hauptkette die in der Formel Ia



gezeigte Stereotaxie (jeweils „S“) aufweisen, wobei die Substituenten jeweils die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte durch Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung des absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder transdermal, z.B. in Form von Salben oder Pflastern, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln können die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten verarbeitet werden. Als solche Excipienten kann man z.B. für Tabletten, Dragees und

Hartgelatinekapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetable Oele, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser. Polyole, Sacharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetable Oele, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen verwenden.

Die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können auch in Kombination mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B. α - und β -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier



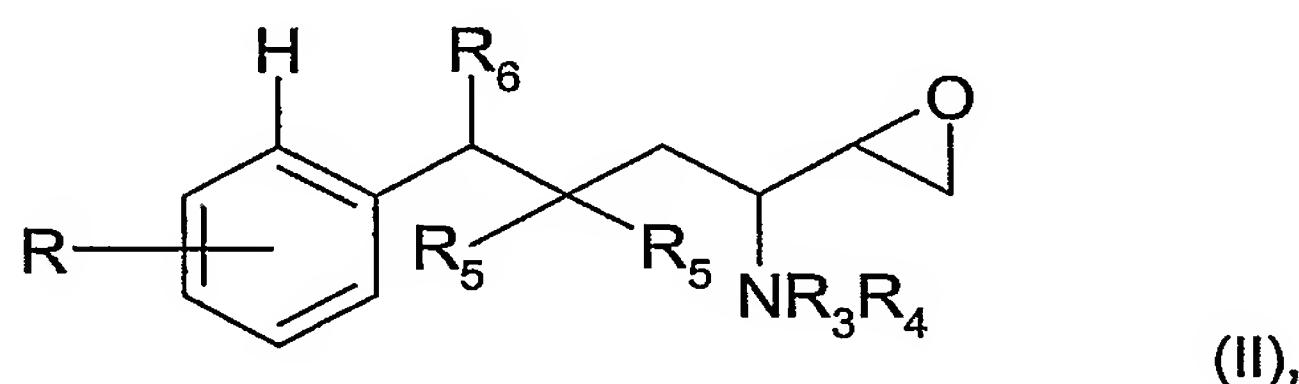
geeignet sind, verabreicht werden. Solche Kombinationen können getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

Weitere in Kombination mit den Verbindungen der Formeln (I) verwendbare Stoffe sind die Verbindungen der Klassen (i) bis (ix) auf Seite 1 der WO 02/40007 (sowie die dort im weiteren ausgeführten Bevorzugungen und Beispiele) und die auf den Seiten 20 und 21 der WO 03/027091 genannten Stoffe.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte, üblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

Die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) können in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien zur Durchführung der Herstellungsverfahren werden beispielsweise in EP 0678503 beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe werden nach an sich bekannten Verfahren erhalten, z.B. indem man

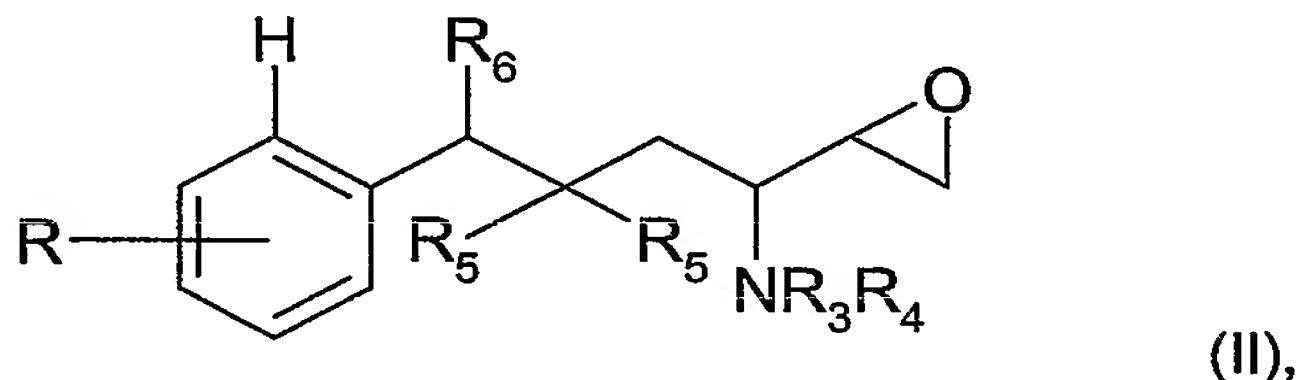
a) eine Verbindung der Formel II



worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel R₁R₂NH (III), worin R₁ und R₂ die oben genannten Bedeutungen haben, kondensiert, wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie

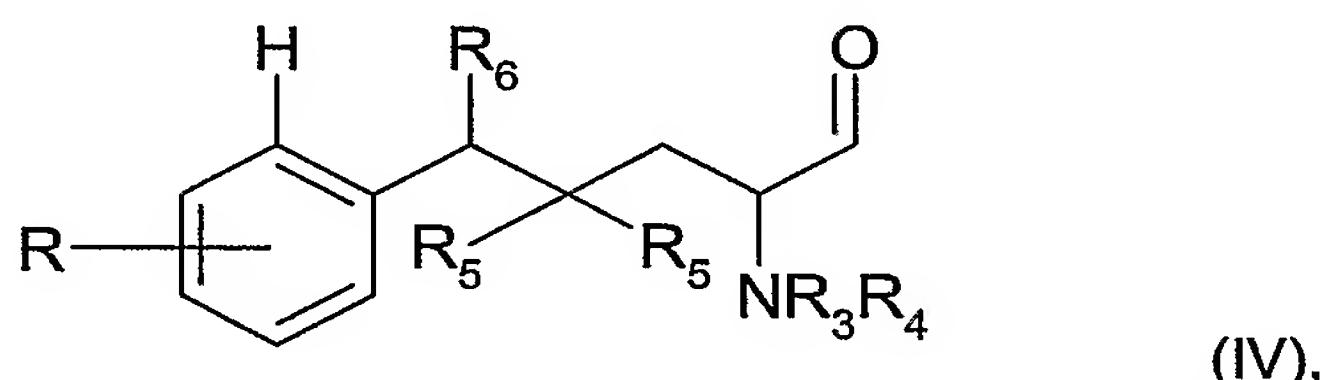
funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

b) eine Verbindung der Formel II



worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einem Azid kondensiert, die Azidogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono-oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

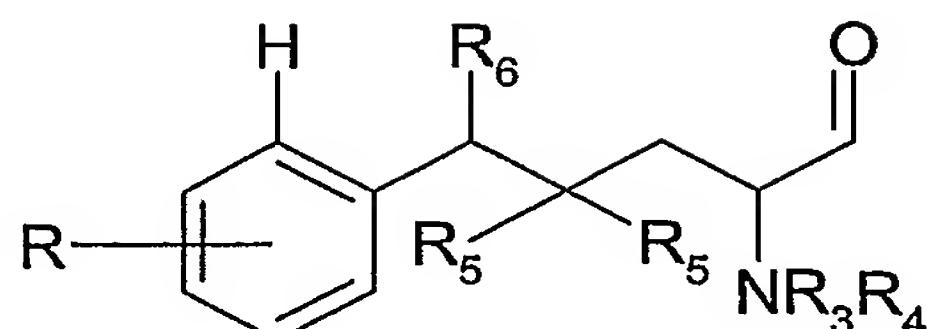
c) eine Verbindung der Formel IV



worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Cyanid oder Nitromethan kondensiert, die Nitrilgruppe bzw. Nitrogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono-oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Man kann Verbindungen der Formel II in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren herstellen, z.B. in dem man

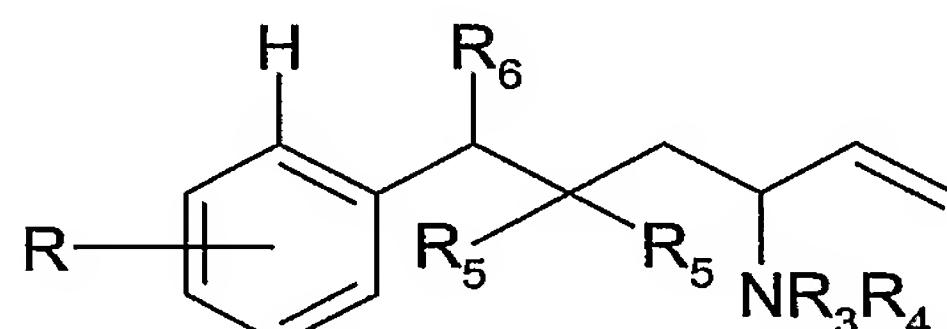
a) eine Verbindung der Formel IV



(IV),

worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Methylid kondensiert (siehe beispielsweise in *Tet. Lett.* 30(40), 5425-5428, 1989), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

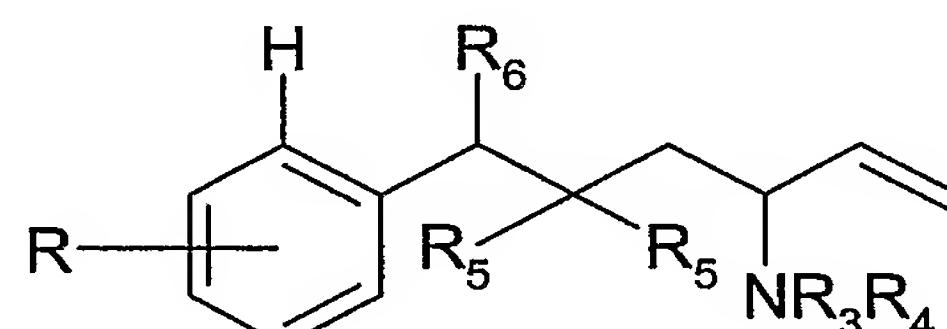
b) eine Verbindung der Formel V



(V)

worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon epoxidiert (siehe beispielsweise in *J. Med. Chem.* 35(10), 1685-1701, 1992 und *J. Org. Chem.* 59(3), 653-657, 1994), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

c) eine Verbindung der Formel V

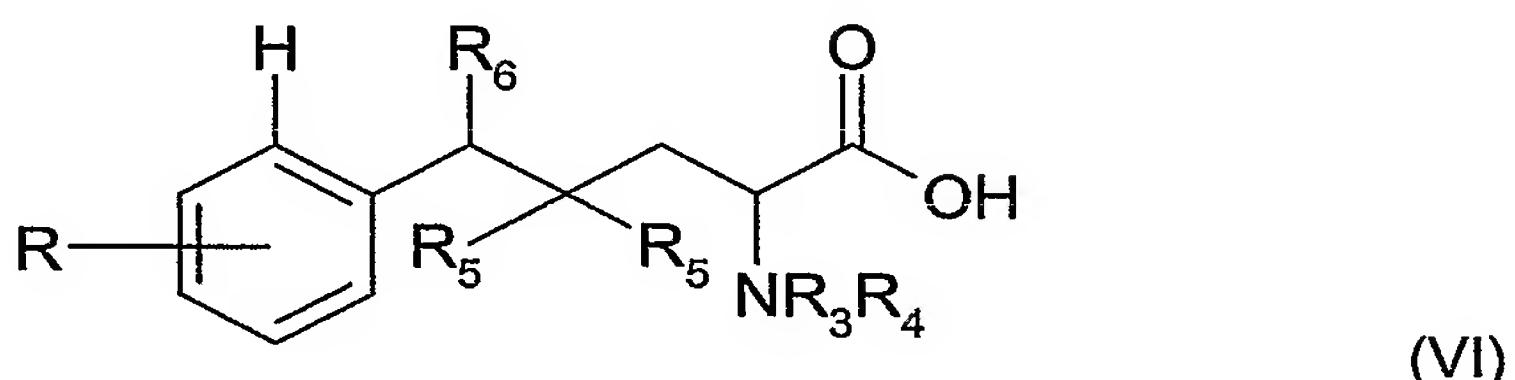


(V)

worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon dihydroxyliert, den Primäralkohol tosyliert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in *WO 03050073*), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der

Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

d) aus einer Verbindung der Formel VI



worin R , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon einen aktivierte Ester herstellt und mit Diazomethan versetzt, das Diazoketon mit 48%iger HBr versetzt, und dann das Bromketon reduziert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

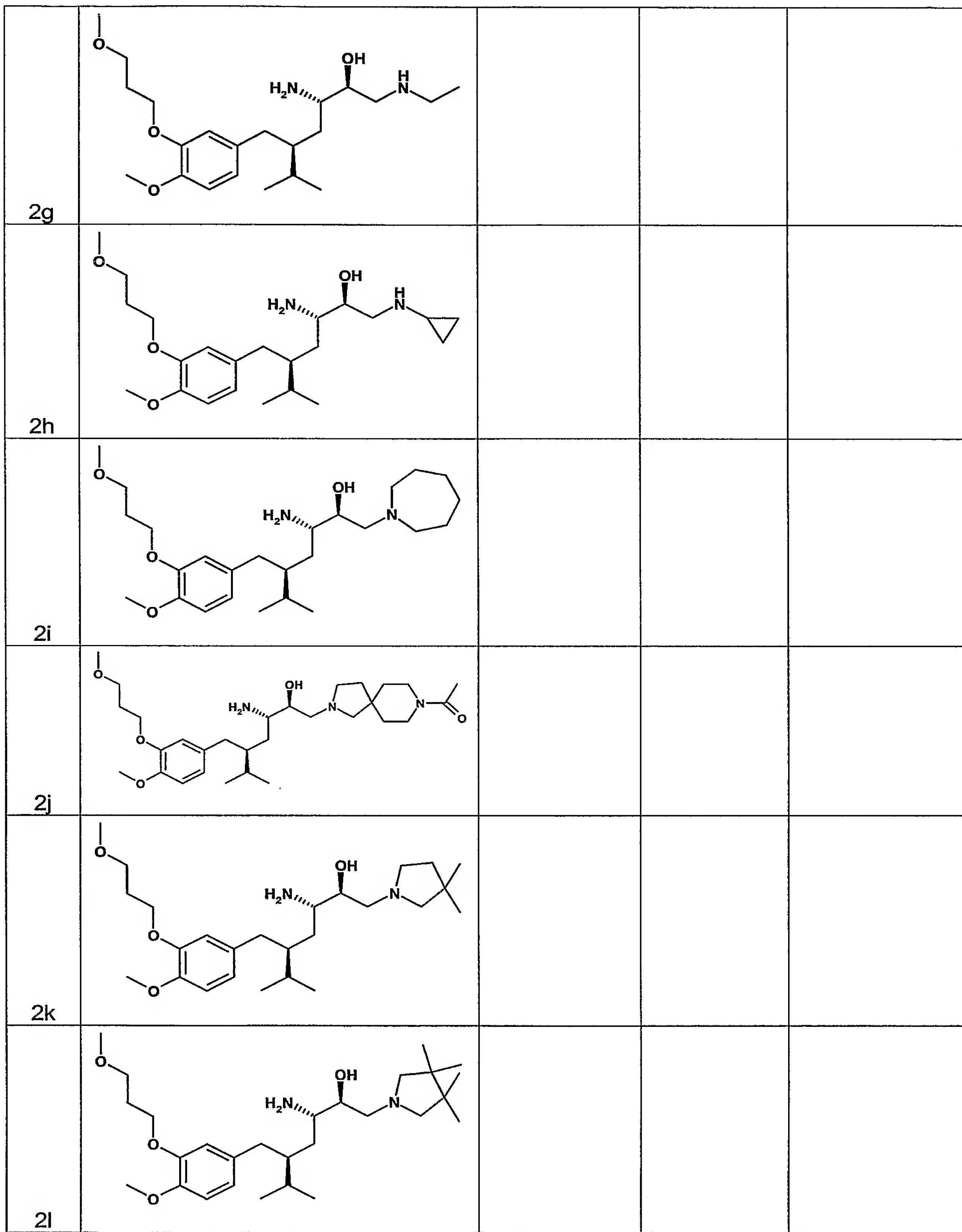
Einzelheiten zu den spezifischen Herstellungsvarianten können den Beispielen entnommen werden.

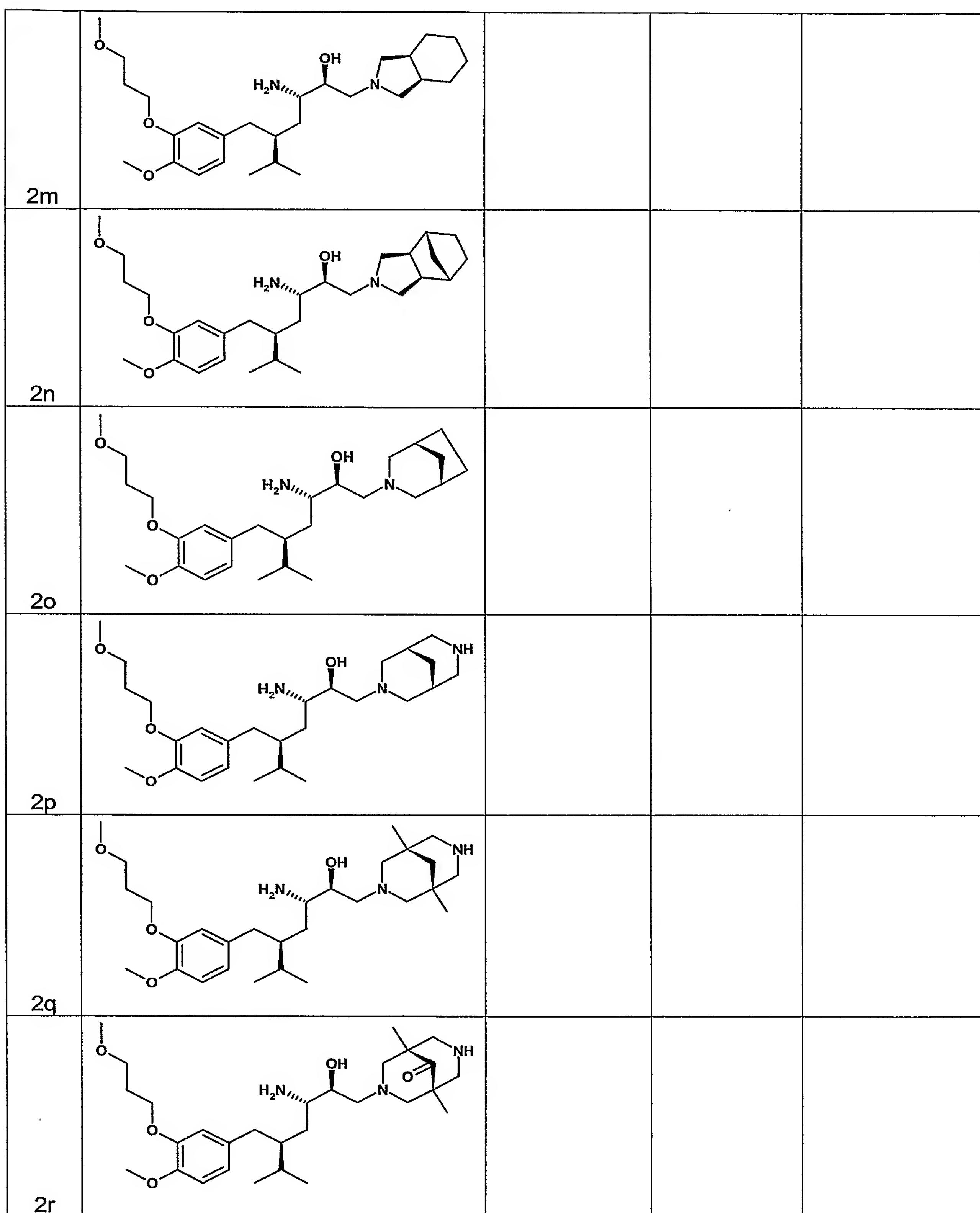
Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben. Falls nicht anders erwähnt finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt. Die Abkürzung „Rf = xx (A)” bedeutet beispielsweise, dass der Rf-Wert xx im Lösungsmittelsystem A ermittelt wird. Das Mengenverhältnis von Lösungsmitteln zueinander ist stets in Volumenanteilen angegeben. Chemische Namen für End- und Zwischenprodukte wurden mit Hilfe des Programmes AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) erzeugt.

Nr.	Structure	Aspekt	R _f (System)	Rt (Method)
1		weisses Pulver	0.13 (A)	11.43 (II)



2a				
2b				
2c				
2d				
2e				
2f				







2s			
2t			
2u			
2v			
2w			
2x			

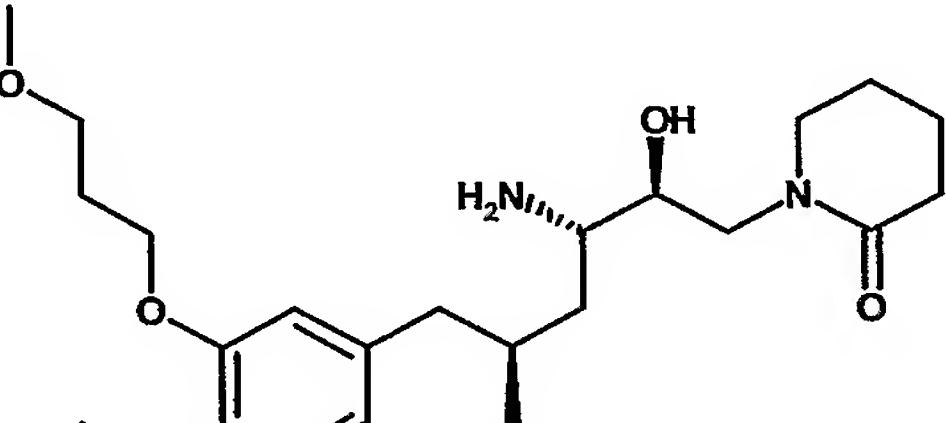
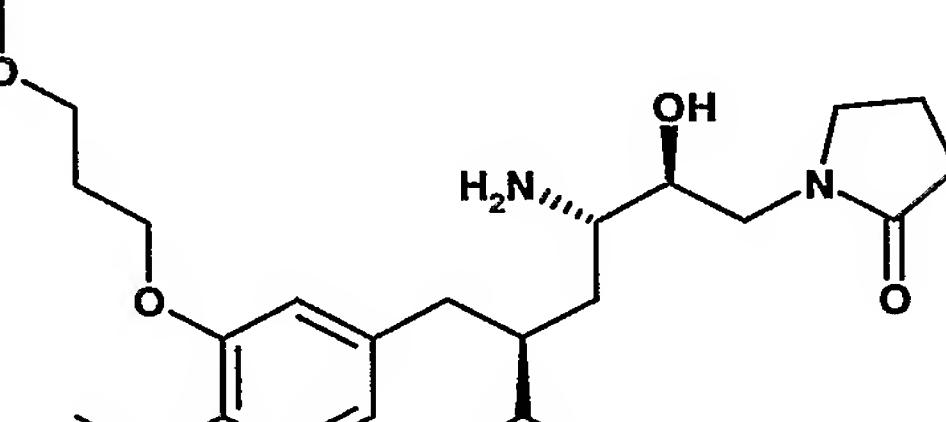
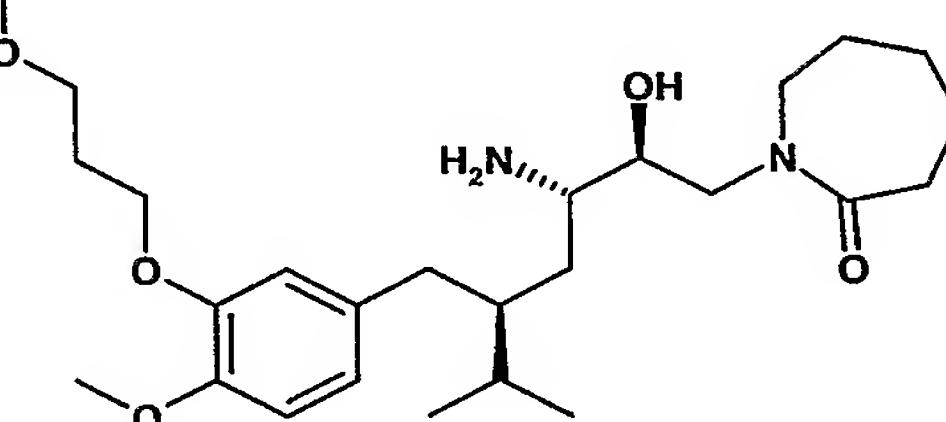
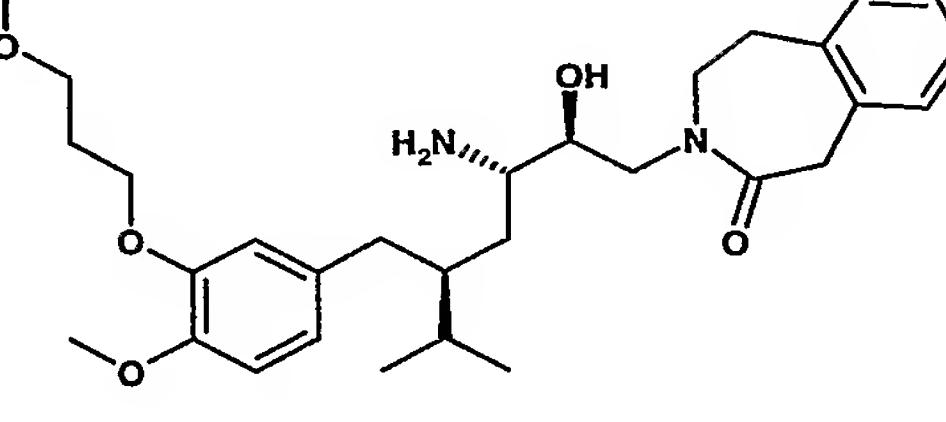
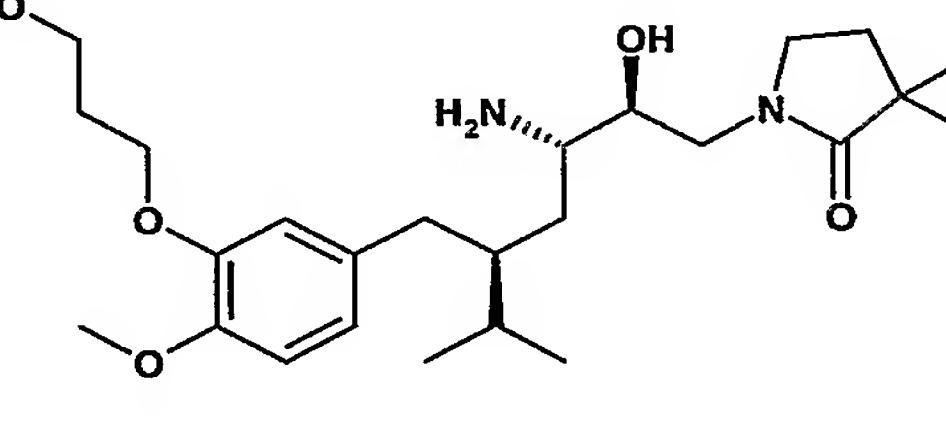
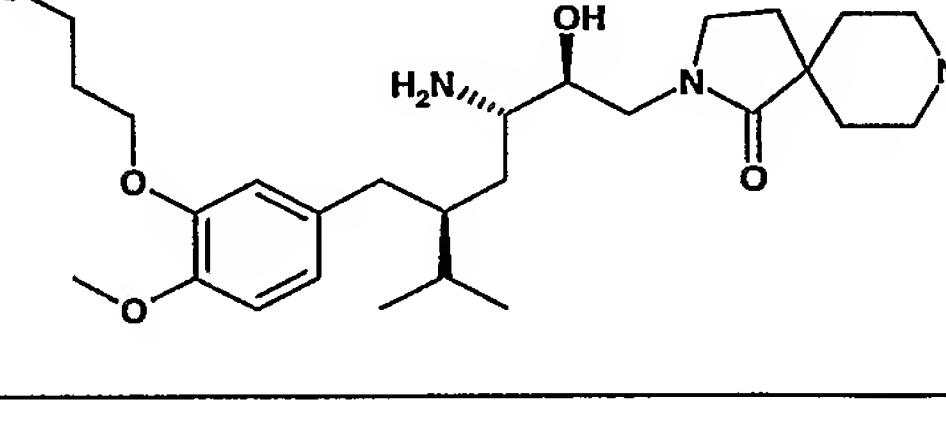
2y				
2z				
2aa				
2ab				
2ac				
2ad				

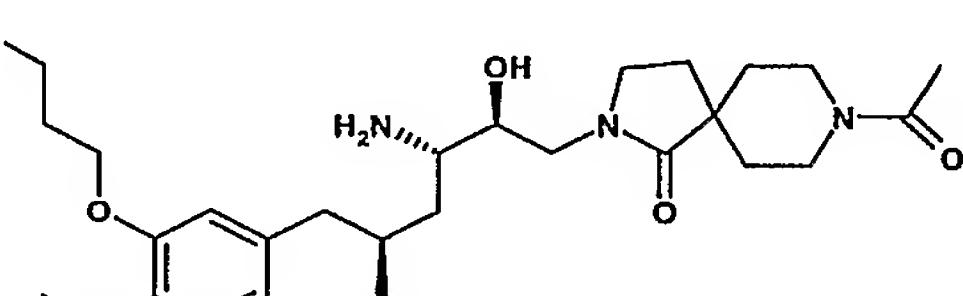
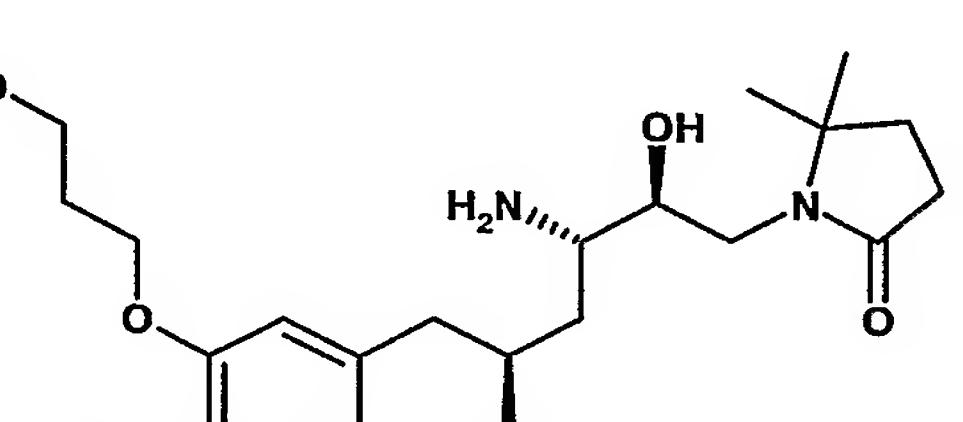
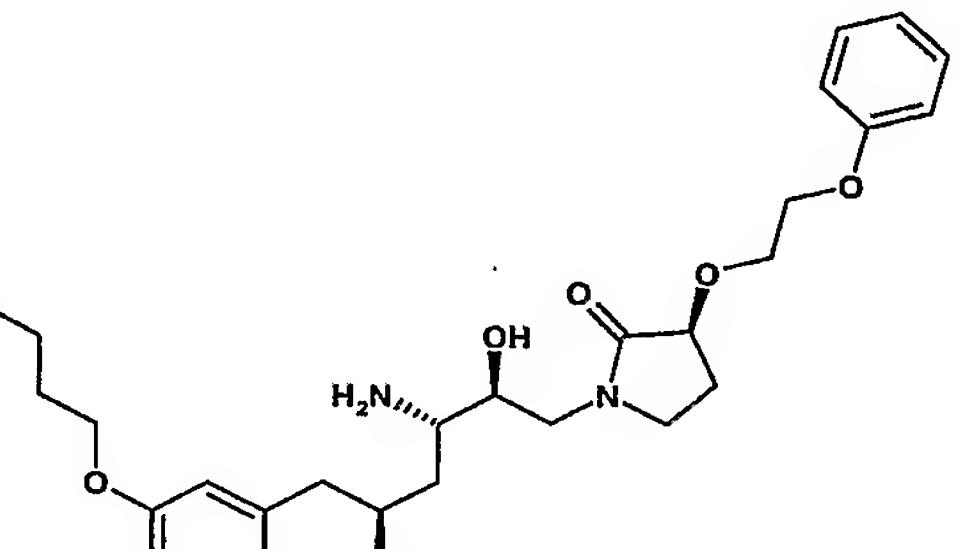
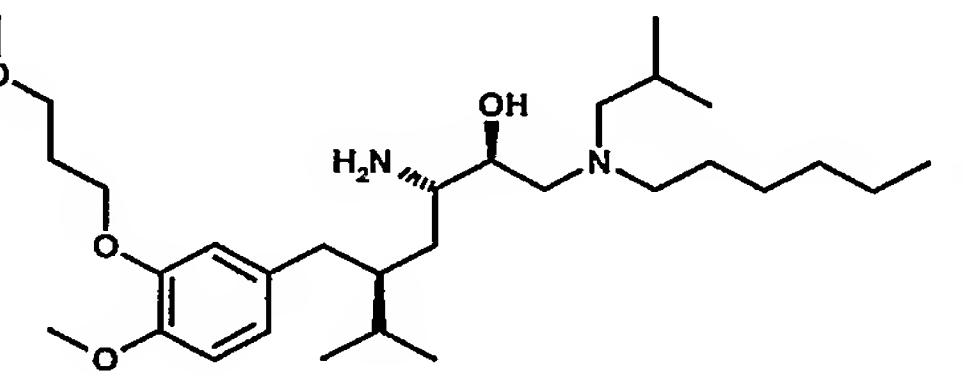
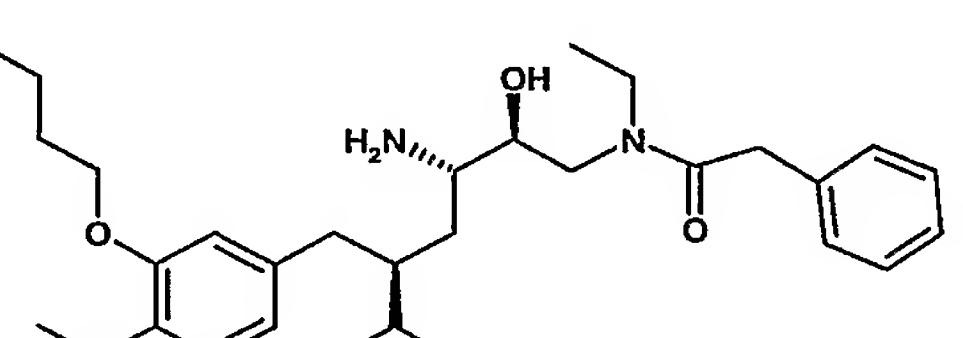


2ae			
2af			
2ag			
2ah			
2ai			
2aj			



2ak				
2al				
2am				
2an				
2ao				

3		weisser Schaum	0.20 (A)	3.47 (I)
4a				
4b				
4c				
4d				
4e				

4f				
4g				
4h				
5		weisses Pulver	0.38 (A)	3.95 (I)
6				

Dünnschichtchromatographie Fliessmittelsysteme :

- A Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1
- B Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5
- C Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:10:1
- D Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:10:1
- E Dichlormethan-Methanol-Wasser-Essigsäure konz. = 750:270:50:5
- F Dichlormethan-Methanol = 1:4



G Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:5:1
 H Dichlormethan-Methanol = 9:1
 I Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1

HPLC-Gradienten auf Hypersil BDS C-18 (5 um); Säule: 4 x 125 mm

I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)
 II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Rf Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie
 Rt Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)
 Smp. Schmelzpunkt (Temperatur)

Generelle Methode A: (N-BOC-Entschützung)

Eine Lösung von 0.2 mMol „N-BOC-Derivat“ in 2 ml 4N HCl/Dioxan wird während 2-6 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 1:

3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.255 g {1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) {1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester



Eine Lösung von 0.25 g {3(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester in 4 ml Isopropanol und 0.99 ml Piperidin wird während 1 Stunde bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R_f = 0.24 (Dichlormethan-Methanol 9:1); R_t = 17.40 Minuten (Gradient II).

b) {3(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

3.87 g Trimethylsulfoxonium iodid und 1.98 g Kalium-tert.-butoxid werden über Nacht am Hochvakuum verrührt, mit 24 ml Tetrahydrofuran versetzt und anschliessend auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 4.00 g {1(S)-Formyl-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester [CAS 172900-83-3] in 24 ml Dimethylsulfoxid wird zugetropft. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und tert.-Butyl methylether verteilt und die wässrige Phase anschliessend nochmals mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (3X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird zuerst mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) und danach mittels Kristallisation (Hexan) die Titelverbindung als weisse Kristalle erhalten. R_f = 0.43 (EtOAc-Heptan 1:1); R_t = 21.90 (Gradient II); Smp. 59-65°C.

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 2

- (a) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-morpholin-4-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid
- (b) 3(S)-Amino-1-(9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid
- (c) 3(S)-Amino-1-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid
- (d) 3(S)-Amino-1-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(e) 3(S)-Amino-1-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(f) 3(S)-Amino-1-isopropylamino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(g) 3(S)-Amino-1-ethylamino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(h) 3(S)-Amino-1-cyclopropylamino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(i) 3(S)-Amino-1-azepan-1-yl-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(j) 1-(2-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-ethanon-dihydrochlorid

(k) 3(S)-Amino-1-(3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(l) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(3,3,4,4-tetramethyl-pyrrolidin-1-yl)-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(m) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(octahydro-isoindol-2-yl)-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(n) 3(S)-Amino-1-(4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(o) 3(S)-Amino-1-(3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(p) 3(S)-Amino-1-(3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-trihydrochlorid

(q) 3(S)-Amino-1-(1,5-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-trihydrochlorid

(r) 3-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-1,5-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-trihydrochlorid

(s) 3-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9-on-trihydrochlorid

(t) 1-(7-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethanon-trihydrochlorid

(u) 3(S)-Amino-1-(9-methoxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-trihydrochlorid

(v) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-1-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(w) 3(S)-Amino-1-(3-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(x) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(2(R)-methyl-pyrrolidin-1-yl)-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(y) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(2(R)-methyl-piperidin-1-yl)-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(z) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(7-methyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-heptan-2(S)-ol-trihydrochlorid

(aa) 3(S)-Amino-1-(7-ethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-trihydrochlorid

(ab) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(7-propyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-heptan-2(S)-ol-trihydrochlorid

(ac) 8-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-dihydrochlorid

(ad) 3(S)-Amino-1-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(ae) 3(S)-Amino-1-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(af) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-pyrrolidin-3(S)-ol-dihydrochlorid

(ag) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-pyrrolidin-3(R)-ol-dihydrochlorid

(ah) N-(1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-pyrrolidin-3(S)-yl)-acetamid-dihydrochlorid

(ai) N-(1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-pyrrolidin-3(R)-yl)-acetamid-dihydrochlorid

(aj) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-1-(3(S)-methoxy-pyrrolidin-1-yl)-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(ak) 3(S)-Amino-1-(3(S)-ethoxy-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(al) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-1-(3(S)-propoxy-pyrrolidin-1-yl)-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(am) 3(S)-Amino-1-(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

(an) 3(S)-Amino-1-[3(S)-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid



(ao) 3(S)-Amino-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzy]-6-methyl-1-[3(S)-(2-phenoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

Beispiel 3 :

1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzy]-6-methyl-heptyl}-piperidin-2-on-hydrochlorid

Eine Lösung von 0.050 g 1-(4(S)-{2(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzy]-3-methyl-butyl}-2-oxo-oxazolidin-5(S)-ylmethyl)-piperidin-2-on, 0.050 g Lithiumhydroxyd Hydrat in 1.5 ml Ethanol und 1.5 ml Wasser wird während 2 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung als freie Base erhalten. Diese wird in 0.5 ml Dioxan gelöst, mit 20 µl 4N HCl/Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

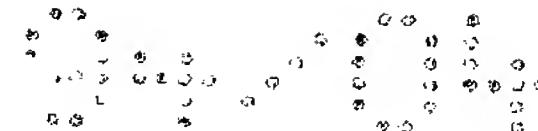
Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 1-(4(S)-{2(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzy]-3-methyl-butyl}-2-oxo-oxazolidin-5(S)-ylmethyl)-piperidin-2-on

Eine Mischung aus 0.115 g Piperidin-2-on, 0.136 g Kalium-tert.-butoxid in 3 ml Dimethylsulfoxid wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.25 g {3(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzy]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester (Beispiel 1b) versetzt und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R_f = 0.33 (Dichlormethan-Methanol 95:5); R_t = 3.94 (Gradient I).

Nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 4



- (a) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-pyrrolidin-2-on-hydrochlorid
- (b) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-azepan-2-on-hydrochlorid
- (c) 3-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-on-hydrochlorid
- (d) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-3,3-dimethyl-pyrrolidin-2-on-hydrochlorid
- (e) 2-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-1-on-hydrochlorid
- (f) 8-Acetyl-2-{3(S)-amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-1-on-hydrochlorid
- (g) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-on-hydrochlorid
- (h) 1-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-3(S)-(2-phenoxy-ethoxy)-pyrrolidin-2-on-hydrochlorid

Beispiel 5 :

3(S)-Amino-1-(hexyl-isobutyl-amino)-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.305 g {1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) {1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.29 g {1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester in 3 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird nacheinander mit 35 µl Essigsäure, 82 µl Hexanal und in einer Portion 185 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels



Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R_f = 0.42 (Dichlormethan-Methanol 95:5); Rt = 5.28 (Gradient I).

b) {1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.50 g {3(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester (Beispiel 1b) und 2.55 ml Isobutylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R_f = 0.38 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% 200:10:1); Rt = 4.39 (Gradient I).

Beispiel 6

N-{3(S)-Amino-2(S)-hydroxy-5(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-6-methyl-heptyl}-N-ethyl-2-phenyl-acetamid-hydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.200 g {1(S)-[2-(Ethyl-phenylacetyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) {1(S)-[2-(Ethyl-phenylacetyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.190 g {1(S)-(2-Ethylamino-1(S)-hydroxy-ethyl)-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur wird mit 0.053 ml Triethylamin versetzt und das Reaktionsgemisch anschliessend auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 57 mg Phenylacetylchlorid in 1 ml Dichlormethan wird zugetropft. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

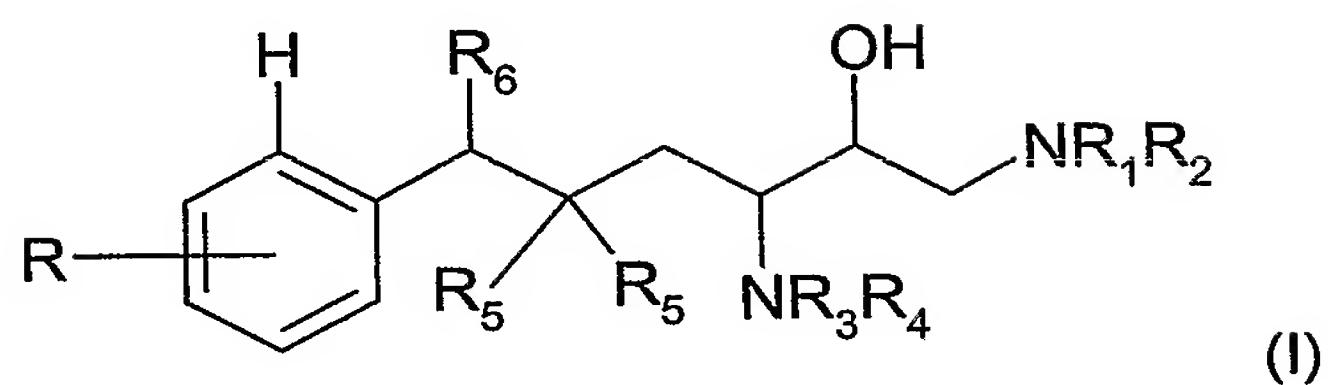
b) {1(S)-(2-Ethylamino-1(S)-hydroxy-ethyl)-3(S)-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.50 g {3(S)-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester (Beispiel 1b) und 15 ml 2M Ethylamin/Methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.



Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel



worin

R_1 a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet;

R_2 a) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R_1 und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine $-SO-$ oder $-SO_2-$ Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine $-SO-$ oder $-SO_2-$ Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonylarnino, C_1 - C_8 -Alkylcarbonylarnino, C_1 - C_8 -Alkylarnino, N,N-Di- C_1 - C_8 -alkylarnino, Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl, Aryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl, Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy, Aryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy, Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl, Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy substituiert sein können;

R_3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl bedeutet;

R_4 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl bedeutet;

R_5 , unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_8 -Cycloalkylidenrest darstellen;

R_6 Wasserstoff oder Hydroxy ist;

R , unabhängig voneinander, 1-4 Reste ausgewählt aus:
Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl, Polyhalogen- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkanoyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, Hydroxy- C_2 - C_8 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_8 -Alkansulfonyl- C_1 - C_4 -alkyl, Thiazolylthio- C_1 - C_4 -alkyl, Thiazolinylthio- C_1 - C_4 -alkyl, Imidazolylthio- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls N-oxidiertes Pyridylthio- C_1 - C_4 -alkyl, Pyrimidinylthio- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkansulfonylamino- C_1 - C_4 -alkyl, Trifluor- C_1 - C_8 -alkansulfonylamino- C_1 - C_4 -alkyl, Pyrrolidino- C_1 - C_4 -alkyl, Piperidino- C_1 - C_4 -alkyl, Piperazino- C_1 - C_4 -alkyl, N' - C_1 - C_4 -Alkylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, N' - C_2 - C_8 -Alkanoylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, Morpholino- C_1 - C_4 -alkyl, Thiomorpholino- C_1 - C_4 -alkyl, S-Oxothiomorpholino- C_1 - C_4 -alkyl, S,S-Dioxothiomorpholino- C_1 - C_4 -alkyl, Cyano- C_1 - C_4 -alkyl, Carboxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy carbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, Carbamoyl- C_1 - C_8 -alkyl, N-Mono- oder N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl- C_1 - C_4 -alkyl, unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, Hydroxy- C_2 - C_8 -alkoxy, Halogen- C_2 - C_8 - (hydroxy)alkoxy, C_1 - C_8 -Alkansulfonyl- C_1 - C_4 -(hydroxy)alkoxy, Amino- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_4 -alkyl, N, N-Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkyl, N - C_1 - C_4 -Alkanoylamino- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy carbonylamino- C_2 - C_8 -alkyl, gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl- C_1 - C_4 -alkyl, Piperazino- C_1 - C_4 -alkyl, N' - C_1 - C_4 -Alkylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, N' - C_2 - C_8 -Alkanoylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, Morpholino- C_1 - C_4 -alkyl, Thiomorpholino- C_1 - C_4 -alkyl, S-Oxothiomorpholino- C_1 - C_4 -alkyl, S,S-Dioxothiomorpholino- C_1 - C_4 -alkyl, Amino- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_4 -alkoxy, N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkanoylamino- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy carbonylamino- C_2 - C_8 -alkoxy, die Alkanoylgruppe in höherer als der α -Stellung tragendes C_1 - C_8 -Alkanoyl- C_2 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy, C_2 - C_8 -Alkenyloxy, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_8 -Alkenyloxy- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_2 - C_4 -alkenyloxy, C_2 - C_8 -Alkenyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkansulfonyl- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -(hydroxy)alkoxy, unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Halogen

und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₄-alkoxy, Polyhalogen-C₁-C₄-alkoxy, gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkoxy, Thiazolyl-C₁-C₄-alkoxy, gegebenenfalls N-oxidiertes Morpholino-C₁-C₄-alkoxy, Thiazolylthio-C₁-C₄-alkoxy, Thiazolinylthio-C₁-C₄-alkoxy, Imidazolylthio-C₁-C₄-alkoxy, gegebenenfalls N-oxidiertes Pyridylthio-C₁-C₄-alkoxy, Pyrimidinylthio-C₁-C₄-alkoxy, Amino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-alkoxy N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₈-Alkansulfonyl-amino-C₁-C₄-alkoxy, Trifluor-C₁-C₈-alkansulfonyl-C₁-C₄-alkoxy, Pyrrolidino-C₁-C₄-alkoxy, Piperidino-C₁-C₄-alkoxy, Cyano-C₁-C₄-alkoxy, Carboxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, Carbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, N-C₁-C₈-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy oder N-Mono- oder N, N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Carbamoyl-C₁-C₈-alkyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, Carbamoyl-C₁-C₈-alkoxy, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino bedeutet, oder ihr Salz, vorzugsweise ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff bedeutet;

R₄ Wasserstoff bedeutet;

R₅, unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl darstellen;

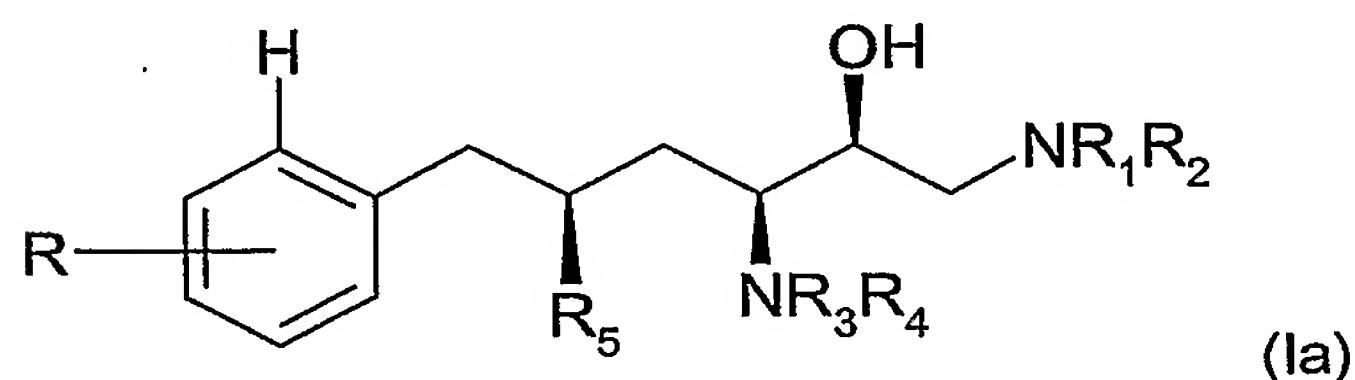
R₆ Wasserstoff ist;

R, unabhängig voneinander, 1-4 Reste ausgewählt aus:



Wasserstoff, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, bedeutet,
oder ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

3. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die Bedeutung gemäss Anspruch 1 haben.

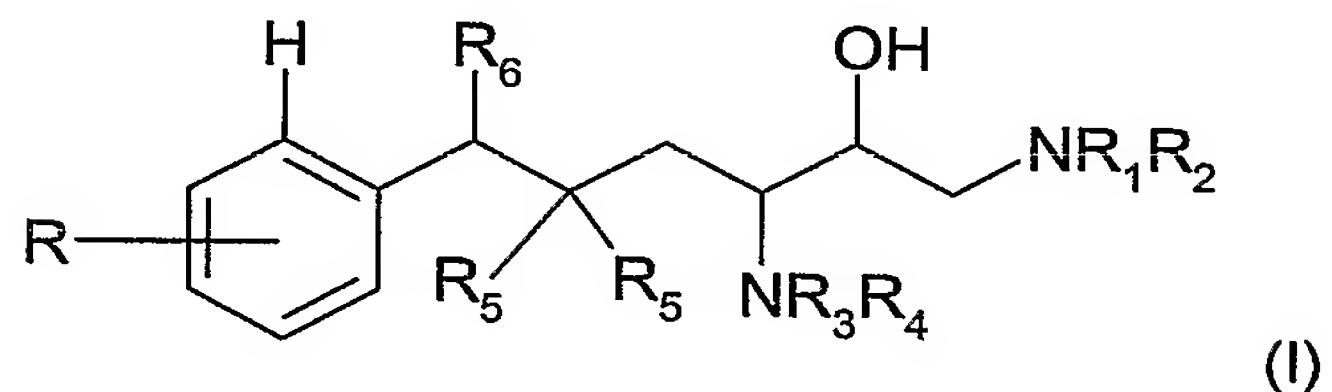
4. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-3 zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

5. Pharmazeutisches Präparat enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-3 in freier Form oder als pharmazeutisch verwendbares Salz.



Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft neue Aminoalkohole der allgemeinen Formel



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ die in der Beschreibung näher erläuterten Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung dieser Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.